**ANNEXE I**
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION

BONVIVA®

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Composition qualitative

Acide ibandronique (DCI), sel monosodique, monohydrate

### Composition quantitative

Une ampoule de 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1,125 mg d'acide ibandronique, sel monosodique, monohydrate, correspondant à 1 mg d'acide ibandronique.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs avec ou sans métastases.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et personnes âgées:

Avant le traitement par BONVIVA, le patient doit être convenablement réhydraté par du chlorure de sodium à 0,9 %. La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. En général, les patients présentant des métastases osseuses ostéolytiques nécessitent des doses inférieures à celles des patients présentant une hypercalcémie d'origine humorale. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3mmol/l ou ≥ 12 mg/dl), la posologie sera de 4 mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2 mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6 mg, mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque : Calcémie corrigée en fonction de l'albumine(mmol/l)
= calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8
**ou**
Calcémie corrigée en fonction de l'albumine(mg/dl)
= calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Pour convertir la calcémie corrigée en fonction de l'albumine de mmol/l en mg/dl, multiplier par 4.

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

BONVIVA solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse.
A cette fin le contenu des ampoules doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium (ou 500 ml de solution de dextrose à 5 %), le mélange devant être perfusé en l'espace de 2 heures.

L'administration accidentelle par voie intra-artérielle de préparations non expressément destinées à cette voie de même qu'une administration periveineuse étant susceptibles de causer des lésions tissulaires, il faut veiller à administrer BONVIVA solution à diluer pour perfusion par voie intraveineuse.

## 4.3 Contre-indications

BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré en cas d'hypersensibilité connue à ce principe actif et en cas d'insuffisance rénale sévère (créatininémie > 5 mg/dl ou 442 µmol/l).

La prudence est recommandée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres diphosphonates.

En l'absence d'expérience clinique dans ce domaine, BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré aux enfants.

BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement.

## 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

La fonction rénale, la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie doivent être surveillées étroitement chez les patients traités par BONVIVA solution à diluer pour perfusion.

En l'absence de données cliniques, des recommandations posologiques ne peuvent être données chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

L'hyperhydratation doit être évitée chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

On ne dispose d'aucune étude à ce sujet. La prudence est conseillée lorsque des diphosphonates sont administrés en même temps que des aminoglycosides, les deux substances étant susceptibles d'abaisser les taux sériques calciques pour des périodes prolongées. D'autre part, on surveillera le patient à la recherche de l'existence éventuelle d'une hypomagnésémie simultanée.

### 4.6 Grossesse et allaitement

Les études de reproduction animale ne sont pas encore terminées. Des études relatives à l'emploi de BONVIVA solution à diluer pour perfusion pendant la grossesse et l'allaitement chez la femme ne sont pas disponibles. Par conséquent, BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement.

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines

Non évalué.

### 4.8 Effets indésirables

L'administration intraveineuse de BONVIVA solution à diluer pour perfusion a été associée le plus fréquemment à une augmentation de la température. Occasionnellement un syndrome grippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'est nécessaire, les symptômes disparaissant après quelques heures/jours.

L'excrétion rénale diminuée de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse des taux sériques de phosphates qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu'à des valeurs inférieures à la normale.

Une intolérance gastro-intestinale a été rapportée dans des cas isolés.

Chez des patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique l'administration d'autres diphosphonates a été associée à une bronchoconstriction.

### 4.9 Surdosage

A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par BONVIVA solution à diluer pour perfusion n'a été rapporté.
Etant donné que des études cliniques utilisant des doses élevées ont révélé que les reins et le foie étaient les principaux organes-cibles de la toxicité, la surveillance des fonctions rénale et hépatique s'impose. Toute hypocalcémie avec symptômes cliniques est à corriger par l'administration i.v. de gluconate de calcium.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: Diphosphonate, (ATC Code M05BA):

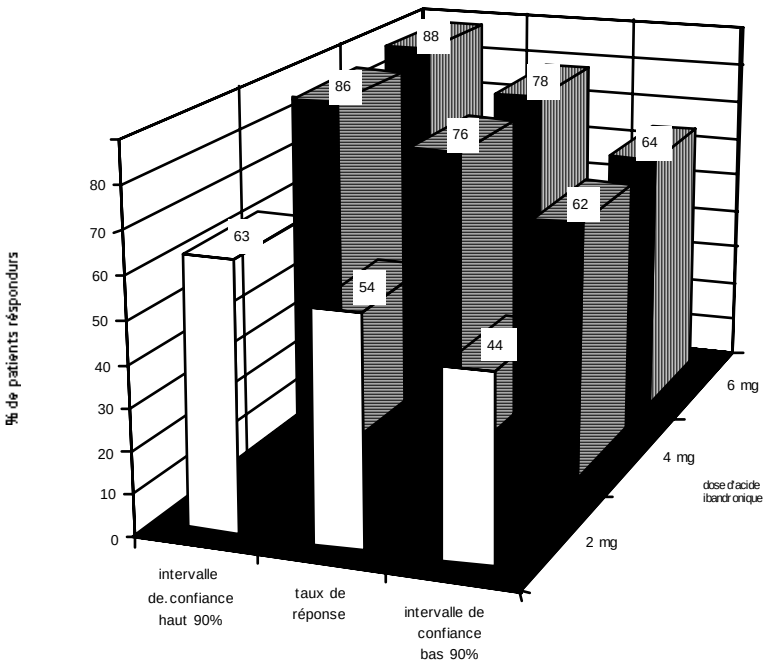
L'acide ibandronique appartient au groupe des composés diphosphonates agissant spécifiquement sur l'os. Leur action sélective sur le tissu osseux découle de la grande affinité des diphosphonates pour les constituants minéraux osseux. Les diphosphonates agissent par inhibition de l'activité des ostéoclastes, le mécanisme exact de leur action n'étant pas encore éclairci.

*In vivo* l'acide ibandronique prévient la perte osseuse liée à l'arrêt des fonctions gonadiques, aux rétinoïdes, aux tumeurs ou extraits tumoraux. L'inhibition de la résorption endogène de l'os a également été documentée par des études cinétiques au $Ca^{45}$ et par le relargage de tétracycline radioactive préalablement incorporée dans le squelette.

Des doses d' acide ibandronique considérablement plus élevées que les doses pharmacologiquement actives n'ont eu aucun effet sur la minéralisation osseuse.

Les études cliniques ont démontré que l'action inhibitrice de l'acide ibandronique sur l'ostéolyse d'origine tumorale et spécifiquement sur l'hypercalcémie d'origine tumorale, est caractérisée par une baisse de la calcémie et de l'excrétion urinaire de calcium.

Dans l'intervalle thérapeutique recommandé, les taux de réponse suivants et intervalles de confiance ci-dessous ont été démontrés lors d'essais cliniques chez les patients ayant une calcémie de base corrigée en fonction de l'albumine > 3.0mmol/l après réhydratation adaptée.




Chez ces patients et à ces posologies, le délai médian pour normaliser la calcémie était de 4 à 7 jours. Le délai médian de rechute (re-élévation de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine au dessus de 3.0mmol/l) était de 18 à 26 jours.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques ont été étudiées après injection unique de 0,5 - 1 et 2 mg d'acide ibandronique à des volontaires sains ainsi qu'après injection unique de 2,0 - 4,0 ou 6,0 mg d'acide ibandronique à 20 femmes postménopausées. Les données pharmacocinétiques suivantes ont été recueillies indépendamment de la dose administrée :

| | |
|---|---|
| Demi-vie terminale | 10-16 heures |
| Clairance totale | 130 ml/min. |
| Clairance rénale | 88 ml/min. |
| Elimination urinaire (0 - 32 heures) | 60 % |
| Volume apparent de distribution | 150 l |

L'élimination de l'acide ibandronique s'effectue en 2 phases. Administré par voie intraveineuse, le produit est excrété principalement sous forme inchangée par voie rénale, la quantité restante étant liée au tissu osseux.

Après une perfusion de 2 heures de 2, 4 et 6mg la pharmacocinétique de l'acide ibandronique est linéaire. La concentration sérique la plus élevée atteinte après une perfusion de 2 heures d'une dose unique de 6 mg était de 328 ng/ml et après une injection intra-veineuse de 2 mg la concentration était de 246 ng/ml.

Aucune donnée pharmacocinétique disponible chez les patients ayant une hypercalcémie associée à une insuffisance rénale ou hépatique.

La liaison de l'acide ibandronique aux protéines plasmatiques est indépendante de sa concentration sérique. Jusqu'à la concentration de 2000 ng/ml, la liaison aux protéines est de 99 %. Ce taux n'est jamais atteint aux doses thérapeutiques.

On suppose qu'il existe à long terme une liaison de l'acide ibandronique au tissu osseux. Aucune donnée clinique n'est disponible.

### 5.3 Données de sécurité pré-cliniques

Toxicité aiguë:

La dose la plus élevée non létale en administration i.v. unique, était de 17 mg/kg de poids corporel tant chez les rats que chez les souris.

Toxicité subchronique:

L'administration I.V.d'acide ibandronique pendant 4 semaines a été bien tolérée jusqu'à 0,28 mg/kg/ jour chez le rat et jusqu'à 0,09 mg/kg/jour chez le chien .

Le rein était le principal organe par rapport à la toxicité induite par l'acide ibandronique.
Dans les études par voie I.V. pendant 4 semaines, les premiers signes d'atteinte rénale étaient apparus chez le rat à la dose de 0,94 mg/kg/jour et chez le chien à la dose de 0,28 mg/kg/jour. Chez le chien, le foie était également un organe cible. De légers signes d'atteinte hépatique étaient observés chez quelques animaux à la dose de 0,94 mg/kg/jour.

Données de mutagénicité:

L'acide ibandronique ne s'est pas révélé être mutagène au cours des tests de mutagénicité.

Essai de tolérance locale:

L'essai de tolérance locale a démontré la bonne tolérance de la voie d'administration intraveineuse.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

| | |
|---|---|
| Chlorure de sodium | Ph. Eur. |
| Acide acétique (99 %) | Ph. Eur. |
| Acétate de sodium | Ph. Eur. |
| Eau pour préparations injectables | Ph. Eur. |

### 6.2 Incompatibilités

Pour éviter des incompatibilités potentielles, BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne sera dilué que dans du soluté isotonique de chlorure de sodium ou du soluté de glucose à 5 %.

### 6.3 Durée de conservation

Les ampoules de BONVIVA ont une durée de conservation de 2 ans lorsqu'elles sont stockées dans leur emballage d'origine.

Après mélange avec 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou 500 ml de solution de glucose à 5 %, les solutions se sont avérées stables pendant une période de 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

La durée de conservation des ampoules de BONVIVA est de 2 ans à température ambiante (15 - 25 °C)

### 6.5 Nature et contenance du récipient

Ampoule de verre incolore de 1 ml autocassable, degré hydrolytique I (Ph. Eur.).

### 6.6 Mode d'emploi concernant la manipulation - Instructions

Respecter strictement la voie intraveineuse pour l'administration parentérale du BONVIVA solution à diluer pour perfusion.

Utiliser exclusivement du soluté isotonique ou une solution de glucose à 5 % pour la préparation des perfusions. BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

Le produit non utilisé doit être jeté.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Galenus Mannheim GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68298 Mannheim
Allemagne

## 8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

## 9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION / RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

## 10. DATE DE LA RÉVISION DU TEXTE

**ANNEXE II**
**AUTORISATION DE FABRICATION ET CONDITIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## A. - TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION

**Fabricant du principe actif, du médicament fini et responsable de la libération des lots du médicament dans l'Espace économique européen :**

Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Allemagne

Autorisation de fabrication délivrée le 25 janvier 1995 par le Regierungspräsidium Karlsruhe (Postfach 5343, 76035 Karlsruhe).

## B. - CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN MATIERE DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte, non renouvelable.

## C. - OBLIGATIONS SPECIFIQUES DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

La firme, après avoir été consultée (lettre datée du 12 février 1996), s'est engagée à soumettre à l'AEEM les informations complémentaires présentées ci-dessous selon le calendrier indiqué.

Aspects chimiques et pharmaceutiques:

La firme fournira les résultats de l'analyse des deux prochains lots de production respectivement le 31 mars 1996 et le 31 mars 1997.

Les résultats des études de stabilité pour les deux prochains lots de production seront soumis le 31 décembre 1998.

Aspects de pharmacovigilance:

La firme s'est engagée à fournir, le 31 décembre 1998, les résultats d'une étude de contrôle de post-commercialisation réalisée conformément au protocole adopté par le Comité (CPMP/149/96).

**ANNEXE III**
**ETIQUETAGE ET NOTICE POUR L'UTILISATEUR**

## A. - ETIQUETAGE

Texte pour BONVIVA 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Etui pliant de 5 ampoules

---

**BONVIVA 1mg/ml solution à diluer pour perfusion**

Principe actif : acide ibandronique

5 ampoules

Pour perfusion intraveineuse, après dilution.

Une ampoule de 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1,125 mg d'acide ibandronique, sel monosodique, monohydrate, correspondant à 1 mg d'acide ibandronique, et les excipients : acétate de sodium, chlorure de sodium, acide acétique et eau pour préparations injectables.

Après dilution la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures à 2-8°C.

Ne pas laisser à la portée des enfants !

Médicament soumis à prescription médicale

Lire attentivement la notice!

No de l' AMM:

Lot no. : A utiliser avant :

Galenus Mannheim GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68298 Mannheim - Allemagne

---

Texte pour BONVIVA 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion
Etiquette pour 1 ampoule

**BONVIVA 1mg/ml solution à diluer pour perfusion**

1 ml de solution à diluer pour perfusion

Pour perfusion intraveineuse.

Lot no. : A utiliser avant :

Galenus Mannheim GmbH, 68298 Mannheim

---

**B. - NOTICE POUR L'UTILISATEUR**

**Information destinée aux patients - lire attentivement s.v.p.**

**BONVIVA (acide ibandronique) 1 mg /ml solution à diluer pour perfusion**

## Composition

Une ampoule de 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient :

- Principe actif
  1,125 mg d'acide ibandronique, sel monosodique, monohydrate, correspondant à 1 mg d'acide ibandronique.

- Excipients
  Chlorure de sodium, acide acétique, acétate de sodium, eau pour préparation injectable.

## Forme pharmaceutique et contenu

BONVIVA 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion est disponible en étui contenant 5 ampoules.

## Type d'activité

L'acide ibandronique appartient au groupe des diphosphonates. Il inhibe une perte de calcium accrue à partir des os (résorption osseuse), normalisant ainsi des calcémies élevées.

## Titulaire de l'autorisation de Mise sur le Marché

Galenus Mannheim GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68298 Mannheim
Allemagne

## Fabricant

Boehringer Mannheim GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68298 Mannheim
Allemagne

## Indications thérapeutiques

Elévation pathologique (anormale) du taux sérique de calcium (hypercalcémie) d'origine tumorale.

**Contre-indications**

*Quand BONVIVA 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion ne doit-il pas être utilisé ?*
BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité connue (allergie) au principe actif et chez les patients présentant une atteinte rénale sévère (insuffisance rénale, i.e. créatininémie > 5 mg/dl ou 442 µ mol/l).

*Quand BONVIVA solution à diluer pour perfusion doit-il être utilisé en prenant des précautions particulières ?*
La prudence est indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à d'autres diphosphonates.

*BONVIVA solution à diluer pour perfusion peut-il être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement ?*
En l'absence d'études de toxicité de reproduction et de données cliniques durant la grossesse, BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

*BONVIVA solution à diluer pour perfusion peut-il être utilisé chez les enfants ?*
En l'absence d'expériences cliniques adéquates dans ce domaine BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être utilisé chez les enfants.

**Précautions et mises en garde**

*Quelles sont les mesures de précaution à observer ?*
Il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale ainsi que la calcémie, la phosphatémie et la magnésémie chez les patients traités par BONVIVA solution à diluer pour perfusion.

En l'absence de données cliniques, des recommandations posologiques ne peuvent être données chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (insuffisance hépatique).

L'hyperhydratation est à éviter chez les patients présentant un risque d'insuffisance cardiaque.

*Existe-t-il des effets sur l'aptitude à conduire, à utiliser des machines ou à accomplir des tâches potentiellement dangereuses ?*
Les effets de BONVIVA solution à diluer pour perfusion sur la réactivité, la vigilance et les fonctions cognitives n'ont pas été étudiés.

**Interactions**

*Quels autres médicaments influencent l'activité du BONVIVA solution à diluer pour perfusion et de quoi faut-il tenir compte lors de l'administration concomitante d'autres médicaments ?*
Aucune interaction de l'acide ibandronique avec d'autres médicaments n'a été rapportée du fait qu'aucune étude n'a abordé ce problème.
La prudence est conseillée lorsque des diphosphonates sont administrés en même temps que des aminoglycosides, les deux substances étant susceptibles d'abaisser la calcémie pour des périodes prolongées. D'autre part, on veillera à l'existence éventuelle d'une hypomagnésémie simultanée (taux de magnésium abaissés).

**Dose recommandée, mode et durée d'administration**

*Quelle est la dose de BONVIVA solution à diluer pour perfusion à administrer et à quelle fréquence?*
BONVIVA solution à diluer pour perfusion est habituellement administré en milieu hospitalier.
La posologie est déterminée par le médecin en fonction des facteurs suivants :

Avant le traitement par BONVIVA, le patient doit être convenablement réhydraté par du chlorure de sodium à 0,9 % La sévérité de l'hypercalcémie et le type de tumeur doivent être pris en compte. Chez la plupart des patients ayant une hypercalcémie sévère (calcémie corrigée en fonction de l'albumine* ≥ 3mmol/l ou ≥ 12mg/dl), la posologie sera de 4mg en dose unique. Chez les patients ayant une hypercalcémie modérée (calcémie corrigée en fonction de l'albumine < 3mmol/l ou < 12 mg/dl), la posologie efficace est de 2mg. La posologie la plus élevée utilisée au cours des essais cliniques était de 6mg mais cette posologie n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

*Remarque : Calcémie corrigée en fonction de l'albumine(mmol/l)
= calcémie (mmol/l) - [0,02 x albumine (g/l)] + 0,8
**ou**
Calcémie corrigée en fonction de l'albumine(mg/dl)
= calcémie (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumine (g/dl)]

Dans la plupart des cas, une calcémie élevée peut être ramenée à la normale en l'espace de 7 jours. Le délai médian de rechute (retour de la calcémie corrigée en fonction de l'albumine à une valeur supérieure à 3 mmol/l) était de 18 à 19 jours aux doses de 2 et 4 mg. Le délai médian de rechute était de 26 jours pour une dose de 6 mg.

Un nombre limité de patients (50 patients) a reçu une seconde perfusion pour hypercalcémie. En cas d'hypercalcémie récidivante ou d'efficacité insuffisante, il est possible de renouveler le traitement.

*Comment BONVIVA solution à diluer pour perfusion doit-il être administré ?*
BONVIVA solution à diluer pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse.
A cette fin le contenu d'une ampoule doit être ajouté à 500 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou 500 ml de solution de glucose à 5 %, le tout devant être perfusé en l'espace de deux heures.

Remarque :
Pour éviter des incompatibilités potentielles, BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne sera dilué que dans la solution isotonique de chlorure de sodium ou la solution de glucose à 5 %. BONVIVA solution à diluer pour perfusion ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du calcium.

L'administration accidentelle par voie intra-artérielle de préparations non expressément destinées à cette voie, de même qu'une administration periveineuse étant susceptibles de causer des lésions tissulaires, on veillera à administrer BONVIVA solution à diluer pour perfusion uniquement par voie intraveineuse.

Remarque à propos de l'utilisation des ampoules autocassables:

Tenir l'ampoule, le point bleu vers le haut. Secouer ou tapoter l'ampoule pour faire descendre tout le liquide dans le corps de l'ampoule. Prendre le col entre le pouce et les doigts et casser vers l'extérieur.

*Quelle est la durée d'un traitement par BONVIVA  solution à diluer pour perfusion ?*
En règle générale, BONVIVA solution à diluer pour perfusion est administré en dose unique. Le traitement peut être répété, si nécessaire (cf. Dose recommandée).

**Surdosage**

*Quelles mesures doivent être prises si une dose excessive de BONVIVA solution à diluer pour perfusion a été administrée ?*
A ce jour aucun cas d'intoxication aiguë par BONVIVA solution à diluer pour perfusion n'a été rapporté. Etant donné que des études précliniques utilisant des doses élevées ont révélé les reins et le foie comme organes-cibles de la toxicité, les fonctions rénale et hépatique seront surveillées.
Toute hypocalcémie (taux sérique de calcium très bas) avec symptômes cliniques est à corriger par l'administration I.V. de gluconate de calcium.

**Effets indésirables**

*Quels sont les effets indésirables susceptibles de se manifester pendant le traitement par BONVIVA  solution à diluer pour perfusion ?*
L'administration intraveineuse de BONVIVA solution à diluer pour perfusion a été associée le plus fréquemment à une augmentation de la température. Occasionnellement un syndrome grippal avec de la fièvre, des frissons, des douleurs au niveau des os et/ou des muscles a été rapporté. Dans la majorité des cas aucun traitement spécifique n'est nécessaire, les symptômes disparaissant après quelques heures/jours.

La diminution de l'excrétion rénale de calcium s'accompagne fréquemment d'une baisse de la phosphatémie qui, cependant, ne nécessite pas de traitement. La calcémie peut être abaissée jusqu’à des valeurs inférieures à la normale.

Une intolérance gastrointestinale (effets indésirables concernant l’estomac et l’instestin) a été rapportée dans des cas isolés.

Chez des patients asthmatiques sensibles à l'acide acétylsalicylique l'administration d'autres diphosphonates a été associée à une bronchoconstriction (respiration sifflante, manque de souffle).

Les patients sont priés d'informer leur médecin ou leur pharmacien de tout effet indésirable se manifestant, en particulier lorsqu'il s'agit d'effets non cités dans la présente notice.

**Données relatives à la durée de stabilité du médicament**

La durée de conservation des ampoules de BONVIVA  est de 2 ans à température ambiante (15 - 25 °C).
La date de péremption des ampoules est imprimée sur l'étui et sur les étiquettes.
Ne pas utiliser les ampoules au-delà de cette date !

Après dilution la solution pour perfusion est stable pendant 24 heures à 2 - 8°C.
Le produit non utilisé dans le flacon doit être jeté.

**Date de mise à jour de la notice**

**Autre information**

Pour toute information concernant ce produit veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

| | |
|---|---|
| **France:** | 89, bd Franklin Roosevelt, 92563 Rueil-Malmaison Cedex<br>Tél.: +33 1 47 14 89 01 |
| **Allemagne:** | Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim, Tél.: +49 621 759 0 |
| **Autriche:** | Engelhorngasse 3, 1211 Wien XX, Tél.: +43 1-27787-0 |
| **Belgique:** | Avenue des Croix de Guerre 90, 1120 Bruxelles,<br>Tél: +32 2-247 47 47 |
| **Danemark:** | Bøgeskovvej 9, 3490 Kvistgård, Tél.: +45 49 13 80 62 |
| **Espagne:** | Copérnico, 60 y 61-63, 08006 Barcelona,<br>Tél.: +34 3 201 44 111 |
| **Finlande:** | Orionintie 1, 02200 Espoo, PL 65, 02101 Espoo<br>Tél: +358 90 4291 |
| **Grande-Bretagne:** | Simpson Parkway/Kirkton Campus, Livingston EH54 7BH<br>Tél.: +44 1506 412512 |
| **Grèce:** | Tsocha 15-17, Athens, Tel.: +30 1 64 45 612 |
| **Irlande:** | Simpson Parkway/Kirkton Campus, Livingston EH54 7BH<br>Tél.: +44 1506 412512 |
| **Italie:** | Via S. Uguzzone, 5, 20126 Milano, Tél.: +39 2-25281 |
| **Luxembourg:** | Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim, Tél.: +49 621 759 0 |
| **Pays-Bas:** | Markerkant 10-13, 1314 AN Almere, Tél.: +31 36-5394911 |
| **Portugal:** | Rua da Barruncheira, 6, Carnaxide, Apartado 46<br>2796 Linda-a-Velha, Tél.: +351 1 417 17 17 |
| **Suède:** | Karlsbodevägen 30, 161 26 Bromma, Tél.: +46 8 98 81 50 |

**Ne pas laisser à la portée des enfants !**